

# Prokirális telítetlen karbonsavak enantioszelektív hidrogénezése módosított heterogén katalizátorokon

SZÖLLÖSI György\*

Magyar Tudományos Akadémia, Sztereokémiai Kutatócsoport, Szegedi Tudományegyetem, Dóm tér 8, 6720 Szeged, Magyarország

## 1. Bevezetés

A finomvegyszer ipar több területén, de különösen a gyógyszeriparban kiemelkedő fontosságú optikailag tiszta vegyületek használata,<sup>1</sup> mivel számos vegyület enantiomereinél eltérő biológiai hatás tapasztalható. Így a gyártók rákényszerülnek arra, hogy a királis hatóanyagokat optikailag tiszta formában hozzák forgalomba. Ennek köszönhető, hogy napjainkban egyre nő az igény optikailag tiszta intermedierek iránt.<sup>2</sup> Enantiomer tiszta királis vegyületek előállítására számos módszer ismert, a racém elegyek rezolválásától,<sup>1,2</sup> az aszimmetrikus szintézisekig.<sup>3</sup> E módszerek mellett nagy hangsúlyt kaptak a katalitikus aszimmetrikus eljárások,<sup>4,5</sup> amelyek során kis mennyiségű királis anyag biztosítja optikailag tiszta termékek előállítását. Ezen eljárások között kiemelt helyet foglalnak el az enantioszelektív katalitikus hidrogénezések,<sup>6</sup> első sorban az  $\alpha$ -ketoészterek hatékony királis fémkomplexek nagy változatosságának köszönhetően. Ezek kidolgozásában Knowles, Noyori és Sharpless úttörő szerepét 2001-ben Nobel díjjal jutalmazták.<sup>7-9</sup> Fémkomplex katalizátorok használata kiváló enantioszelektivitást biztosított számos prokirális telítetlen vegyület hidrogénezésében, azonban néhány gyakorlati hátránnyal is járt. Ezek közül talán a legjelentősebbek a hatékony királis komplexek magas ára; rendkívüli érzékenyséjük ezért kezelésük különleges berendezéseket igényel valamint a katalizátor eltávolítása nehézkes és újra használata a reakciók döntő többségében nem lehetséges. A felsorolt hátrányok egy része kiküszöbölhető heterogén katalizátorok alkalmazásával. Ennek következtében valamint a napjainkban érvényes szigorú környezetvédelmi szempontok és a piac által diktált gazdaságossági okok indokolják a királis heterogén katalizátorok kifejlesztésére irányuló erőfeszítéseket.<sup>10</sup>

## 2. Enantioszelektív heterogén katalitikus hidrogénezések

Az enantioszelektív hidrogénezésekben használható királis heterogén katalizátorok kidolgozása gyorsan fejlődő kutatási terület, amely számos megoldást eredményezett.

### 2.1. Királis fémkomplexek heterogenizálása

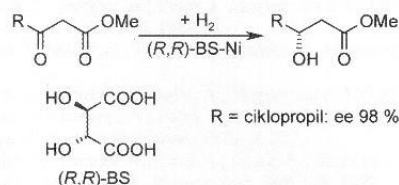
Egy kézenfekvő módszer heterogén királis katalizátorok előállítására, a hatásos homogén királis nemesfém komplexek rögzítése a közegben nem oldódó hordozókra. Számos rögzítési eljárást dolgoztak ki az utóbbi évtizedben. A legsikeresebbek közé tartoznak a királis ligandumok kémiai rögzítése szilárd hordozón, kationos fémek vagy ionos ligandumokat tartalmazó komplexek ioncserével történő rögzítése szilárd anyagokon vagy fémkomplexek

rögzítése oxidhordozókra heteropolisavak használatával.<sup>11-14</sup> Az így kifejlesztett katalizátorokkal sok esetben el lehetett érni a megfelelő oldható fémkomplexekre jellemző kiváló aktivitást és enantioszelektivitást. Bár a szilárd katalizátorok használatával lehetővé vált a katalizátor egyszerű eltávolítása és újbóli használata, a homogén komplexek néhány jelentős hátránya továbbra is megmaradt. E hátrányok, mint például a heterogenizáláshoz használt komplexek ára, valamint nedvesség és levegő érzékenysége, egyelőre gátolja ezek széleskörű gyakorlati alkalmazását.

### 2.2. Heterogén fémkatalizátorok királis módosítása

Átmenetifém katalizátorok felületén optikailag tiszta szerves anyagok rögzítése és ezek reakció közbeni kölcsönhatása a hidrogénezendő molekulával biztosíthatja a reakció szelektív lejárását egyik optikai izomer képződésének irányába. A módosítóknak nevezett királis anyagok általában könnyen hozzáférhető, olcsó természetes vegyületek. Ezek rögzítése az aktív fém felületén sok esetben egyszerű adszorpcióval is lehetséges. A módszer egyszerűsége, a katalizátor könnyű eltávolítása a termékelegyből és újra használatának lehetősége tették az ilyen típusú katalizátorok alkalmazását rendkívül vonzóvá, lendületet adva a katalizátorrendszerek kifejlesztésének és alapos vizsgálatának.<sup>15,16</sup>

Optikailag tiszta borkósavval (BS) módosított Ni katalizátorok voltak az első olyan királisan módosított heterogén katalizátorok, amelyek magas optikai tisztaságú termékek keletkezését tették lehetővé  $\beta$ -ketoészterek és  $\beta$ -diketonok hidrogénezése során (1. Ábra).<sup>17-19</sup>

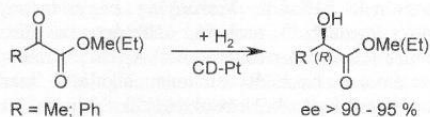


1. Ábra.  $\beta$ -Ketoészterek enantioszelektív hidrogénezése borkósavval módosított Ni katalizátorokon.<sup>17-19</sup>

Ezt követően Orito és munkatársai cinkon alkaloidokkal módosított Pt katalizátorokon kiváló enantioszelektivitást értek el  $\alpha$ -ketoészterek hidrogénezésében (2. Ábra).<sup>20,21</sup> A reakció részletes tanulmányozásának eredményeként számos  $\alpha$ -ketoészter hidrogénezése 90 % feletti enantiomer felesleg (ee % =  $|E_1 - E_2| \times 100 / (E_1 + E_2)$ ) elérését tette lehetővé.<sup>22,23</sup> Az elmúlt évtized kutatásai jelentősen kibővítették a katalitikus rendszer alkalmazhatóságát más

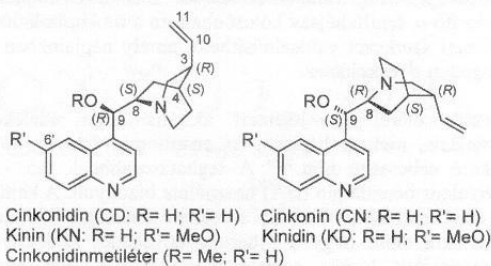
\*Szöllösi György. Tel.: 36-62-544514; fax: 36-62-544200; e-mail: szollosi@chem.u-szeged.hu.

aktivált ketonok enantioszelektív hidrogénezésére is.<sup>23</sup> E vizsgálatok során leggyakrabban a négy „alap” cinkona alkaloidot: cinkonidint (CD), cinkonint (CN), kinint (KN) és kinidint (KD) (3. Ábra), ezek C<sub>9</sub>-O-CH<sub>3</sub> illetve 10,11-dihidro származékait használták, mivel ezek eredményezték a legnagyobb enantioszelektivitásokat.

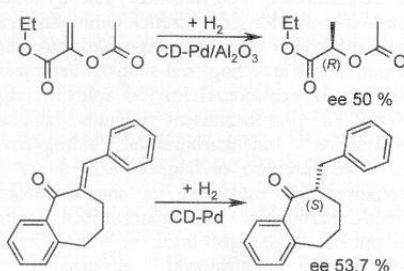
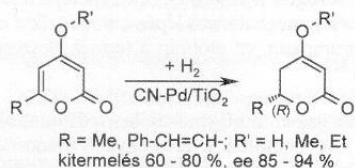


2. Ábra.  $\alpha$ -Ketoészterek enantioszelektív hidrogénezése cinkonidinnel módosított Pt katalizátoron.<sup>20,23</sup>

A fenti két enantioszelektív katalitikus rendszerrel elért sikerek lehetővé tették ezek ipari alkalmazását<sup>24</sup> és felgyorsították a más típusú prokirális vegyületek hidrogénezésében alkalmazható módosító-fémkatalizátor rendszerek felfedezését célzó kutatásokat. Ezek az erőfeszítések kiterjedtek prokirális olefinok és iminek enantioszelektív hidrogénezésére.<sup>25,26</sup>



3. Ábra. Módosítóként használt cinkona alkaloidok.

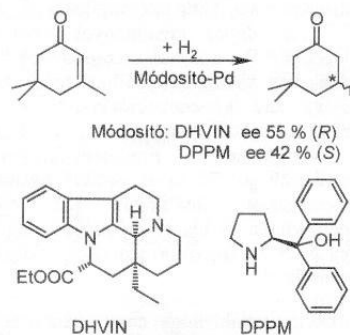


4. Ábra. Prokirális C=C csoport enantioszelektív hidrogénezése cinkona alkaloidokkal módosított Pd katalizátorokon.<sup>27,29</sup>

Cinkona alkaloidokkal módosított Pd katalizátoron kiváló enantioszelektivitást értek el szubsztituált 2-pironok részleges hidrogénezésében.<sup>27</sup> A hasonló szerkezetű nyílt láncú vegyület hidrogénezése azonban csak közepes optikai tisztaságú telített terméket eredményezett.<sup>28</sup> Ugyancsak közepes enantioszelektivitást értek > el egy exociklusos

$\alpha,\beta$ -telítetlen keton hidrogénezésével (4. Ábra).<sup>29</sup>

A reakciók nagy szubsztrátum specifitása indokolta más típusú királis módosítók tesztelését ezekben a reakciókban. Izoforon hidrogénezésében hatásos módosítónak bizonyult (-)-dihidroapovinkamin-karbonsav etilésztere (DHVIN), amely Pd katalizátoron 55 %-os enantioszelektivitással eredményezte az (R)-3,3,5-trimetil-ciklohexanont (5. Ábra).<sup>30</sup> Az (S)-prolin jelenlétében Pd-on elért eredményeknek köszönhetően<sup>31,32</sup> izoforon hidrogénezése sokat vizsgált tesztreakcióvá vált, annak ellenére, hogy a szükséges prolin mennyiségéből valamint a mechanizmus vizsgálatokból kiderült,<sup>33</sup> hogy ebben a rendszerben nem felületi enantioszelektív hidrogénezés játszódik le. E reakció utat nyitott olyan prolin-származékok módosítóként való alkalmazásának, mint az (S)-prolinból származtatható (S)- $\alpha,\alpha$ -difenil-2-pirolidinmetanol (DPPM), amellyel közepes ee érhető el (5. Ábra),<sup>34</sup> míg prolin észterek és amidok jóval kisebb ee értékeket eredményeztek.<sup>35</sup>



5. Ábra. Izoforon enantioszelektív hidrogénezése módosított Pd katalizátorokon.<sup>30,34</sup>

### 3. Telítetlen karbonsavak enantioszelektív hidrogénezése módosított heterogén katalizátorokon

Királis karbonsavak aszimmetrikus szintézise ipari szempontból rendkívül jelentős, számos optikailag tiszta karbonsav, mint az (S)-ibuprofén, (S)-ketoprofén, (S)-naproxén, L-DOPA, gyógyszerhatóanyag. A gyógyszeriparban, kozmetikai iparban, élelmiszeriparban használt királis karbonsav intermedierek száma kiemelkedően magas.<sup>1,2</sup> Ezek egyrészt a megfelelő  $\alpha,\beta$ -telítetlen karbonsavak enantioszelektív hidrogénezésével állítják elő.<sup>6,24</sup> Ennek következtében az e célra alkalmazható heterogén katalitikus rendszerek kidolgozásának jelentősége megnőtt. A korai kísérletek során királis hordozók előállításával és használatával próbálkoztak azonban e katalizátorokkal csak kis enantioszelektivitásokat értek el telítetlen savak hidrogénezésében.<sup>36,37</sup> Ezek a rendszereknek, bár abban az időben forradalmi újításokat jelentettek, a gyakorlati jelentőségük csekély, elsősorban a reprodukálhatóságban mutatott nehézségek miatt.<sup>37</sup> Fluoros közegben előállított királis pórusszerkezetű Pd- vagy Pt- $\beta$ -zeolitok ugyancsak kis ee értékeket eredményeztek.<sup>38</sup>

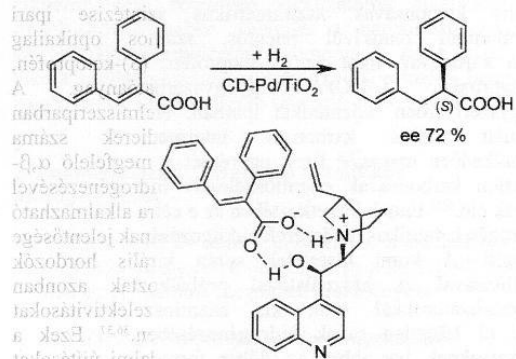
A  $\beta$ -ketoészterek hidrogénezésében kiváló eredményeket adó BS-Ni katalizátor is csak kis enantioszelektivitást eredményezett  $\alpha$ -fenilfahéjsav és szervetlen sóinak hidrogénezéseiben.<sup>39</sup> A kezdeti vizsgálatok közül a

legjobb eredményeket cinkona alkaloidokkal módosított Pd katalizátorral érték el.<sup>40</sup> A CD jelenlétében Pd/C katalizátoron kapott 30 % körüli enantioszelektivitás  $\alpha$ -fenilfahéjsav hidrogénezésében ez időben kiemelkedő eredménynek számított. A Pd-cinkona alkaloid katalitikus rendszer alapos vizsgálatát a '90-es években kezdték el és ez vezetett alkalmazhatóságának jelentős kibővítéséhez, valamint kiváló enantioszelektivitások eléréséhez. Az e téren elért eredmények és a mechanizmus tisztázására irányuló vizsgálatok mindenképpen indokolják ezek összefoglalását, tekintettel arra, hogy az eddig megjelent összegző közleményekben érdemtelenül kevés figyelmet szántak a gyakorlati szempontból jelentős vegyületek hidrogénezésének.

### 3.1. Aromás telítetlen karbonsavak hidrogénezése módosított Pd katalizátorokon

Cinkonidinnel módosított Pd katalizátorokon (E)- $\alpha$ -fenilfahéjsav hidrogénezését Nitta és munkatársai vizsgálták (6. Ábra).<sup>41-49</sup> Az alapos tanulmányok kiterjedtek az oldószer jellegének,<sup>41,42</sup> a hordozó szerkezetének,<sup>41,44-47</sup> a Pd diszperzítésének,<sup>47</sup> a katalizátorelőállítás módszerének,<sup>47,49</sup> a módosító és sav koncentrációjának,<sup>43</sup> a módosító szerkezetének,<sup>45</sup> a reakció hőmérséklet,<sup>43</sup> a  $H_2$  nyomás<sup>48</sup> hatásának vizsgálatára. Eredményeképpen CD jelenlétében sikerült jó, 72 %-os optikai tisztaságú (S)-2,3-difenilpropionsavat előállítani. Ezt csökkentett reakció hőmérsékleten és kis  $H_2$  nyomáson, kis telítetlen sav/CD arány és N,N-dimetilformamid-víz oldószer elegy használatával érték el.

A vizsgálatok kimutatták, hogy nagy enantioszelektivitás elérését  $TiO_2$  hordozós, lecsapós módszerrel készített 3-10 % fémtartalmú és 0,2-0,35 diszperzítésű, 473 K-en redukált Pd katalizátorok használata biztosítja.<sup>47,49</sup> A hordozó szerkezete rendkívül fontosnak bizonyult, pórusos hordozók használata csökkentette az enantiomer felesleget, mivel a pórusokban található fém a módosító számára nem férhető hozzá és így a racém hidrogénezést katalizálja.<sup>46,47</sup>



6. Ábra. (E)- $\alpha$ -Fenilfahéjsav hidrogénezése Pd katalizátoron cinkonidin jelenlétében és a feltételezett intermediér szerkezete.<sup>43,45</sup>

Az oldószer növekvő polaritásával nőtt az enantioszelektivitás,<sup>42</sup> sőt 2,5-10 térf. % vizet tartalmazó oldószerek használata eredményezte a legnagyobb optikai tisztaságú terméket.<sup>42,50</sup> A  $H_2$  nyomás emelése csökkentette az enantioszelektivitást a racém centrumokon végbemenő reakciósebesség jelentős növekedésének következtében.<sup>48</sup>

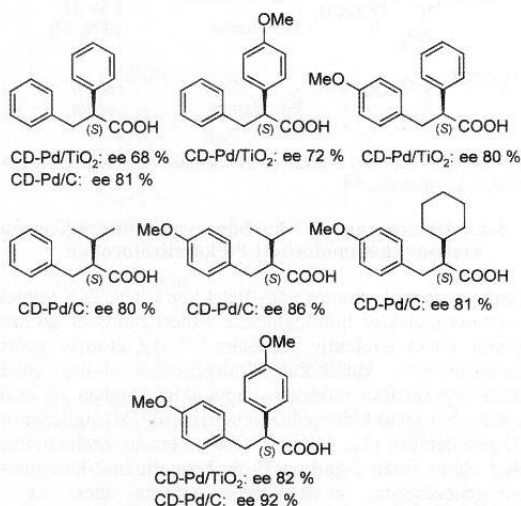
Ugyancsak a racém reakció sebességére gyakorolt hatással magyarázható a reakcióhőmérséklet csökkentésével tapasztalható ee növekedés.<sup>43</sup> Eltérően az  $\alpha$ -ketoészterek hidrogénezésétől CD-Pt katalizátoron, a hidrogénezés sebessége jelentősen, egy-két nagyságrenddel csökken a módosító jelenlétében az aktív fém felületének jelentős csökkenésének hatására. Viszonylag nagy mennyiségű módosító, legalább 3 mol %, szükséges a maximális enantiomer felesleg biztosításához.<sup>43</sup> A felületi intermediér szerkezetére a használt cinkona alkaloid szerkezeti változtatásainak hatásából következtek.<sup>45</sup> Mivel CN-nel az enantioszelektivitás iránya megváltozott a CD-nel kapotthoz képest, egyértelművé vált, hogy a királis indukcióért az alkaloid  $C_\alpha$  és  $C_\beta$  királis atomjaiból alkotott sztereogén centrum a felelős. Azonban a CN-nel kapott kis enantiomer felesleg arra utalt, hogy a cinkona adszorpciós erősségének és a szterikus hatásoknak a módosító-sav kölcsönhatásban jelentős szerepük van. A KN-nel és KD-nel elért rendkívül kis ee értékek is igazolták ezt. A cinkonidinmetiléterrel kapott kis ee értékből arra lehetett következtetni, hogy a kiindulási sav a kinuklidin N protonálása mellett, a  $C_\alpha$ -OH csoporttal is kölcsönhat hidrogén-híd kötést létesítve. Mindezek alapján a módosító- $\alpha$ -fenilfahéjsav kölcsönhatásra a 6. Ábrán látható átmeneti szerkezet valószínűsíthető, amely napjainkban is elfogadott a reakcióban.

Jelentős előrelépést jelentett akirális amin adalékok használata, melyek hatására az enantiomer felesleg és a reakció sebessége nőtt.<sup>50,51</sup> A leghatásosabbnak 0,5 - 1 ekvivalens benzilamin (BA) használata bizonyult. A kettős, az enantioszelektivitásra és a reakciósebességre kiváltott hatás arra utalt, hogy a sebesség növekedés szelektíven a módosított királis centrumokon történik. Ezt azzal magyarázták, hogy a bázikus adalék elősegíti a cinkonával kölcsönható hidrogénezett termék deszorpcióját a felületről, vagyis a sebesség meghatározó lépés különbözik a racém és a királis centrumokon, ez utóbbin a termék deszorpciója a meghatározó.<sup>51</sup>

Az  $\alpha$ -fenilfahéjsav hidrogénezésében CD-nel elért jó eredmények felgyorsították a hatékonyabb módosítók utáni kutatást, azonban ezen kísérletek eredményei elmaradtak a CD-Pd rendszerétől.<sup>52</sup> Ugyanakkor utat nyitottak más aromás karbonsavak hidrogénezésének tanulmányozásához. Az  $\alpha$ -metilfahéjsavnál elért enantioszelektivitás irányának alapján, rámutattunk arra, hogy a  $\beta$ -szubsztituens szerkezete határozza meg az enantioszelektivitás irányát, míg mind az  $\alpha$ -, mind a  $\beta$ -szubsztituens jelentős hatással van ennek mértékére.<sup>53</sup> Indénkarbonsavak hidrogénezésének vizsgálata e rendszerben rávilágított arra, hogy a C=C kötés izomerizációja csökkenti az enantioszelektivitást, 3-metilindén-2-karbonsav hidrogénezésében mindössze 45 %-os optikai tisztaságot értek el.<sup>54</sup> A közelmúltban cinkona-Pd/ $Fe_2O_3$  katalizátoron atropasavat magas enantioszelektivitással hidrogéneztek, azonban az eredmények megkérdőjelezhetők, a közleményben előforduló pontatlanságok, a kémiai megnevezésekben tapasztalható zavar és néhány nyilvánvalóan téves mérési eredmény miatt.<sup>55</sup>

Nitta és munkatársai kiváló enantioszelektivitásokat értek el *para*-metoxi szubsztituált  $\alpha$ -fenilfahéjsavak hidrogénezésében. A jelenséget azzal magyarázták, hogy

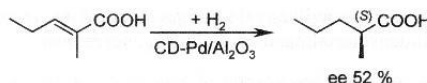
az elektontasztító szubsztituens hatására a módosító és a telítetlen sav közötti kölcsönhatás erőssége nő.<sup>56</sup> Mind az  $\alpha$ - mind a  $\beta$ -fenil gyűrűn található *para*-metoxi csoport növelte az enantiomer felesleget, sőt a hatás additívnak bizonyult, a legnagyobb értékeket a *para,para*-dimetoxi-szubsztituált vegyület hidrogénezése eredményezte.<sup>56</sup> Az enantioszelektivitás további növelése 353 K-en *in-situ* H<sub>2</sub>-ben előkezelt megfelelő szerkezetű Pd/C használatával, az eddig leírt legmagasabb 92 %-os enantioszelektivitáshoz vezetett.<sup>57</sup> Vizsgálataikat  $\alpha$ -alkilfahéjsavak és *para*-metoxi származékaik hidrogénezésére is kiterjesztették, az elágazó  $\alpha$ -alkil szubsztituált fahéjsavak ugyancsak nagy optikai tisztaságú termékeket eredményeztek (7. Ábra)<sup>58</sup> és megerősítették az általunk kimutatott  $\beta$ -szubsztituens enantioszelektivitás irányát meghatározó hatást.<sup>53</sup>



7. Ábra. Magas optikai tisztaságú hidrogénzett aromás karbonsavak.<sup>56-58</sup>

### 3.2. Alifás telítetlen karbonsavak hidrogénezése cinkonákkal módosított Pd katalizátorokon

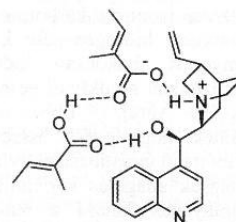
A szubsztituált fahéjsavakkal szinte egy időben alifás prokirális  $\alpha$ -szubsztituált  $\alpha,\beta$ -telítetlen karbonsavak enantioszelektív hidrogénezését is vizsgálták cinkona alkaloidokkal módosított Pd katalizátorokon. Bár 1% Pd/SiO<sub>2</sub> katalizátoron csak kis enantiomer felesleget értek el,<sup>59</sup> kereskedelmi 5 % Pd/Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> katalizátoron CD jelenlétében (*E*)-2-metil-2-penténsav hidrogénezése már jó optikai tisztaságban eredményezett (*S*)-2-metilpenténsavat (8. Ábra).<sup>60</sup> Az ezt követő vizsgálatok egyrészt a rendszer alkalmazásának bővítését és az enantioszelektivitás növelését, másrészt az enantioszelektivitásért felelős felületi intermedier szerkezetének és a reakció mechanizmusának tisztázását célozták meg, ugyanis már a kezdetektől nyilvánvalóvá vált, hogy e savak az aromás savaktól eltérően viselkednek.<sup>48,49,53,60-67</sup> Így az enantioszelektivitás nő a nyomás növelésével és az oldószer polaritásának csökkenésével, a legjobb eredmények 50-60 bar H<sub>2</sub> nyomáson és apoláris oldószerekben érhetők el.<sup>60,66</sup> A leghatékonyabb katalizátornak egy 0,2 körüli Pd diszperzitású, 5-7 nm részecske átmérőjű 5 % Pd/Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> bizonyult, amelyeket 295 K-en *in-situ* kezeltek elő.<sup>62,64</sup> E katalizátor rendkívül nagy felületi savassága alapján a hordozó részvételt is javasolták a felületi intermedier kialakulásában.<sup>67</sup>



8. Ábra. (*E*)-2-metil-2-penténsav enantioszelektív hidrogénezése.<sup>60</sup>

Bebizonyosodott, hogy a karbonsav szerkezete nagy mértékben befolyásolja az enantioszelektivitást. A  $\beta$  helyzetű alkil lánc hosszának növelése ee növekedést eredményez<sup>53,61</sup> és ennek a szubsztituensnek a hatására a királis indukció iránya ellentétes az  $\alpha$ -szubsztituált fahéjsavaknál tapasztaltakhoz képest.<sup>53</sup> A *Z*-izomerek hidrogénezése sokkal kisebb enantioszelektivitással játszódik le, mint az *E*-izomereké, a legkisebb enantiomer felesleg a láncvégi kettős kötést tartalmazó vegyületek esetében észlelhető (9. Ábra).<sup>53,61</sup> Kimutatták, hogy a hidrogénezéssel párhuzamos kettős kötés eltolódással járó izomerizáció lehet az egyik oka a kisebb enantioszelektivitásoknak az  $\alpha$ -fenilfahéjsavnál tapasztaltakhoz képest, ez utóbbi esetben ilyen izomerizációra nincs lehetőség.<sup>63</sup>

R $\alpha$	R $\beta$	Adalék	ee
Et, Pr	H	-	20 %
Et	H	benzilamin	24 %
Me	Me	-	48 %
Me	Me	benzilamin	58 %
Me	Me	( <i>R</i> )-1-feniletilamin	63 %
Me	Et	-	53 %
Me	Et	benzilamin	61 %
Me	Et	( <i>R</i> )-1-feniletilamin	63 %
Me	Et	elők. ultrahanggal	66 %
Me	Pr	-	56 %
Me	Pr	( <i>R</i> )-1-feniletilamin	63 %
Et	Pr	-	55 %
Et	Pr	( <i>R</i> )-1-feniletilamin	61 %



9. Ábra. Alifás telítetlen karbonsavak enantioszelektív hidrogénezése és a valószínűsített átmeneti komplex szerkezete.<sup>53,59-68</sup>

Deuterálási kísérletek is igazolták az izomerizáció lejátszódását, ugyanakkor kimutatták, hogy nagy H<sub>2</sub> nyomáson és CD jelenlétében e mellékreakció valamelyest visszaszorul.<sup>65</sup> A számos próbálkozás az enantioszelektivitás növelésére, csak korlátozott sikert hozott. Nagy cinkona mennyiség használata, a hőmérséklet csökkentése valamint hidrogénezés ultrahanggal előkezelt katalizátoron járt némi eredménnyel.<sup>64</sup> A közelmúltban kimutatták, hogy benzilamin (BA) adalék használata alifás savak reakciójában is növeli az enantioszelektivitást.<sup>68</sup> További enantiomer felesleg növekedést lehet elérni BA helyett optikailag tiszta (*R*)-1-feniletilamin használatával. Mivel az alifás savak hidrogénezésének sebessége csökken az adalék hatására,



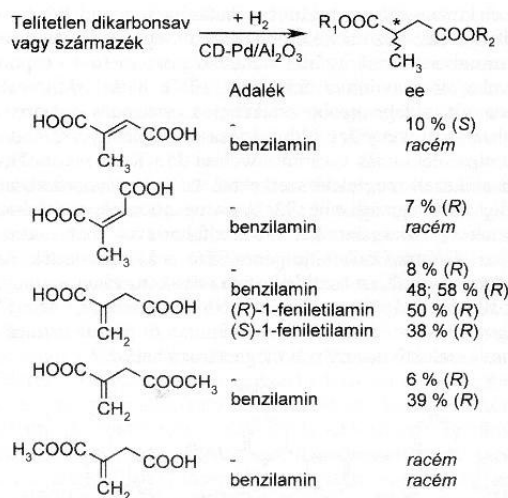
az amin szerepe nyilvánvalóan más az alifás és az aromás szubsztituent tartalmazó savak hidrogénezésében.

Az  $\alpha$ -fenilfahéjsavnál tapasztaltakhoz hasonló a módosító szerkezetének hatása az enantioszelektivitásra.<sup>62,64</sup> A  $C_9$ -cinkonidínerek,<sup>64</sup> N-metilcinkonidínium só és 9-deoxicinkonidín<sup>62</sup> használata kimutatta egyrészt a szabad  $C_9$ -OH és a kinuklidin N, másrészt a  $C_9$  királis centrum jelenlétének szükségességét az enantioszelektív hidrogénezéshez. A reakciókörülmények hatása az enantioszelektivitásra és a reakciósebességre valamint a rendszer spektroszkópiai és kvantum kémiai módszerekkel történő tanulmányozásának eredményei<sup>69,70</sup> vezettek egy ciklusos felületi átmeneti komplex javaslatához. A szerkezet megállapításánál figyelembe vették egyrészt a CD konformációinak stabilitására<sup>71</sup> és a Pd felületen való viselkedésére vonatkozó ismereteket,<sup>72,73</sup> másrészt a karbonsavak dimerképző tulajdonságait<sup>74</sup> és a tercier aminok hatását a monomer - dimer egyensúlyra.<sup>75</sup> Mindezek alapján az átmeneti komplexben a CD molekula a  $C_9$ -OH és a protonált kinuklidin N csoportokon keresztül két hidrogén-híd kötéssel kapcsolódik egy karbonsav dimerhez (9. Ábra).<sup>62,70</sup> Noha a ciklusos 1/2 átmeneti komplex összetételét vitatva, az 1/1 arány mellett is hoztak fel érveket,<sup>66</sup> jelenleg az előbbi még mindig széles körben elfogadott. A BA szerepe ebben a reakcióban még nem tisztázott, ennek felderítése közelebb hozhat a felületen kialakuló, az enantio differenciálódásért felelős átmeneti komplex szerkezetének pontosításához.

### 3.3. Telítetlen dikarbonsavak hidrogénezése cinkonákkal módosított Pd katalizátorokon

Prokirális  $\alpha,\beta$ -telítetlen dikarbonsavak enantioszelektív hidrogénezése gyakran használt tesztreakció királis fém-komplexek vizsgálataiban.<sup>10</sup> Királisan módosított heterogén katalizátoron, azonban csak a közelmúltban lehetett elérni számottevő eredményeket.<sup>68</sup> CD-nel módosított Pd/Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-on mindhárom izomer dikarbonsav: citrakonsav, mezakonsav és itakonsav hidrogénezése kis enantiomer felesleget eredményezett. Itakonsav hidrogénezésében BA adalék hatására azonban rendkívüli ee növekedést (58 %-ig) tapasztaltunk (10. Ábra).<sup>68,76</sup> Ebben a reakcióban a vizsgálatok kiderítették, hogy a BA összetett hatásának köszönhető a nagy mértékű enantioszelektivitás növekedés. A reakció komponensek adagolás sorrendjének valamint a BA/itakonsav arányának hatása a reakciósebességre arra utalt, hogy a felületen adszorbeált amin részlegesen gátolja a racém hidrogénezést, különösen alacsony H<sub>2</sub> nyomáson. Ugyanakkor 2 mól BA használatakor azonnali dibenzilammónium só képződés mutatható ki, aminek következtében a telítetlen sav nem a savasabb, a C=C csoporttól távolabbi karboxil csoporttal kapcsolódik a CD kinuklidin N-hez hanem a bázikusabb konjugált karboxilát anionon keresztül.<sup>76</sup> Ezt a következtetést igazolták az itakonsav félészterekkel elért eredmények is.

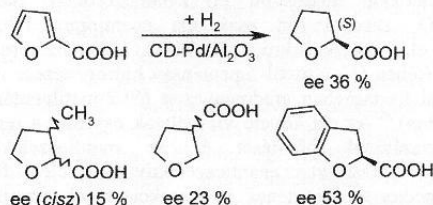
Az átmeneti komplex szerkezete még nem ismert feltételezhető azonban, hogy a CD egy molekula savval hat kölcsön a felületen. A BA részvételének lehetősége a felületi komplex kialakulásában ugyancsak további vizsgálatokat igényel.



10. Ábra. Dikarbonsavak és dikarbonsav származékok hidrogénezése CD-Pd/Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> katalizátoron.<sup>68,76</sup>

### 3.4. Heteroaromás karbonsavak hidrogénezése cinkonákkal módosított Pd katalizátorokon

Királis csoportok aromás vegyületekhez kötése és a termék diasztereoselektív hidrogénezése ismert módszer aromás gyűrűk enantioszelektív telítésére.<sup>77,78</sup> Az aromás gyűrű enantioszelektív katalitikus hidrogénezése elvileg ennél sokkal egyszerűbb módszer, napjainkig azonban ez csak furánkarbonsavak hidrogénezésében sikerült Pd katalizátoron CD jelenlétében (11. Ábra).<sup>79-81</sup> Bár jó enantioszelektivitást lehet elérni furán-2-karbonsav és benzofurán-2-karbonsav hidrogénezésében, a termékek hozama kicsi és a lassú reakció miatt a módosító hidrogéneződése<sup>82,83</sup> ee csökkenéshez vezetett, ami CD folyamatos reakció közbeni adagolását tette szükségessé.<sup>79</sup> Spektroszkópiai vizsgálatok, a módosító-sav kölcsönhatás kvantumkémiai modellezése,<sup>80</sup> illetve erős sav adalékok és a módosítók változtatásának hatása<sup>81</sup> alapján a feltételezett átmeneti komplex szerkezete hasonló az alifás telítetlen karbonsavak esetében javasolttal, vagyis egy ciklusos CD/sav 1/2 összetételű intermedier.

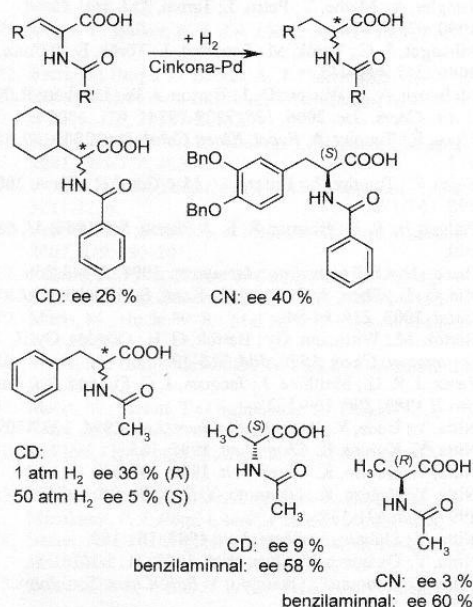


11. Ábra. Furánkarbonsavak enantioszelektív hidrogénezése.<sup>79</sup>

### 3.5. Dehidroaminosav származékok és trifluorometil csoportot tartalmazó telítetlen karbonsavak hidrogénezése

Optikailag tiszta aminosavak előállításának egyszerű és gazdaságos módszere a megfelelő dehidroaminosavak heterogén katalitikus enantioszelektív hidrogénezése.

E reakciók kiemelkedő jelentőségének köszönhetően királisan módosított fémkatalizátorokat is tesztelték N-acil-dehidroaminosavak és észterek hidrogénezésében, azonban csak kis optikai tisztaságú termékek keletkeztek.<sup>84-88</sup> A legjobb eredményeket N-benzoil-ciklohexilidenglicin illetve N-benzoil-3',4'-dibenziloxidehidrofenilalanin hidrogénezésében érték el (ee = 26 illetve 40 %) Pd/C katalizátoron (12. Ábra).<sup>87,88</sup> A BA jelenlétében elért eredmények hatására vizsgáltuk két  $\alpha$ -acetamido- $\alpha,\beta$ -telítetlen karbonsav hidrogénezését.<sup>89</sup> N-acetil-dehidrofenilalanin reakciójában BA jelenléte nem vezetett jelentős enantioszelektivitás növekedéshez.

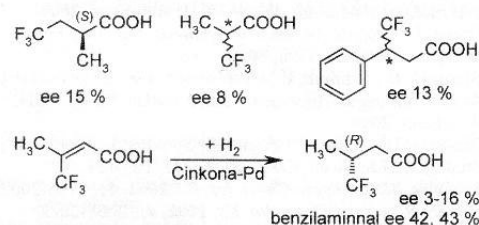


12. Ábra. Dehidroaminosav származékok enantioszelektív hidrogénezése cinkona alkaloidokkal módosított Pd katalizátorokon.<sup>87-89</sup>

A  $H_2$  nyomás emelése az enantioszelektivitás irányának megfordulásához vezetett. Az enantioszelektivitás inverziója ismert jelenség cinkona-Pt katalizátoron.<sup>90,91</sup> Prokirális C=C kötés esetében azonban inverziót csak e vegyület metil észterének hidrogénezésekor tapasztaltak.<sup>85</sup> Ezek alapján feltételezhető, hogy mind az  $\alpha$ -amid, mind a  $\beta$ -fenil csoport jelenléte hozzájárul az inverzióhoz vezető folyamatok lejátszódásához. N-acetil-dehidroalanin hidrogénezésében ez a jelenség nem tapasztalható. Az itakonsav mintájára terminális C=C csoportot tartalmazó vegyület hidrogénezése CD-Pd-on BA jelenlétében rendkívüli enantioszelektivitás növekedést eredményezett. A telítetlen karbonsavak hidrogénezésével ellentétben, CN-t használva módosítóként még ezt is meghaladó optikai tisztaságú (R)-N-acetilalanin keletkezett (12. Ábra).<sup>89</sup> A tapasztalt jelenségek értelmezése további vizsgálatokat igényel, azonban valószínűsíthető, hogy itakonsavhoz hasonlóan e vegyület hidrogénezésében is a BA adalék egyrészt a katalizátor felületén megkötődve, másrészt a savakkal sőt képezve befolyásolja a reakciót. Optikailag tiszta aminosavak a megfelelő prokirális iminek enantioszelektív hidrogénezésével is előállíthatók. Sajnos piroszőlősav-oxim vagy dehidroprolin és származékainak hidrogénezése Pd katalizátoron cinkona

alkaloidok jelenlétében csak kis enantioszelektivitást eredményezett.<sup>92,93</sup>

A fluortartalmú vegyületek különleges tulajdonságainak köszönhetően számos módszert dolgoztak ki optikailag tiszta fluorozott királis intermedierek előállítására.<sup>94,95</sup> Ezek között előkelő helyet foglal el fluortartalmú prokirális vegyületek enantioszelektív hidrogénezése.<sup>96</sup> Fluoroketonok hidrogénezése CD-Pt-án számos esetben kitűnő enantioszelektivitást eredményezett.<sup>97-99</sup> azonban fluor-karbonsavak hidrogénezésére mindössze egy példa ismert, (E)-2-metil-4,4,4-trifluor-2-buténsav reakciója, amely CD-Pd-on kis enantioszelektivitással játszódott le (13. Ábra).<sup>99</sup> Ugyancsak kis enantioszelektivitást adott 2-trifluormetilakrilsav és 3-trifluormetil-2-buténsav hidrogénezése is.<sup>100</sup> Ez utóbbi vegyület reakciójában azonban BA jelenlétében közepes enantiomer feleslegben keletkezett (R)-3-trifluormetilbuténsav. Közel azonos optikai tisztaságot lehetett elérni metanolban Pd/ $Al_2O_3$  vagy toluolban Pd/ $TiO_2$  katalizátorokon. Bár a hasonló szerkezetű 3-trifluormetilfahéjsav hidrogénezése csak kis enantioszelektivitást adott, a fenti szubsztituált buténsav az első olyan fluortartalmú karbonsav, amely hidrogénezése jelentős optikai tisztaságú terméket eredményezett módosított fémkatalizátoron, sőt az első példa telítetlen karbonsav hidrogénezésre, amely során  $\beta$  helyzetű királis centrum enantioszelektíven keletkezik (13. Ábra).<sup>100</sup>



13. Ábra. Trifluormetil csoportot tartalmazó  $\alpha,\beta$ -telítetlen karbonsavak hidrogénezése cinkona alkaloidokkal módosított Pd katalizátorokon.<sup>99,100</sup>

#### 4. Összefoglalás

Napjainkra bebizonyosodott, hogy prokirális  $\alpha,\beta$ -telítetlen karbonsavak hidrogénezésében Pd katalizátoron cinkona alkaloidok jelenlétében számos esetben jó enantioszelektivitással keletkezik a telített karbonsav. A katalitikus rendszer vizsgálata különböző szerkezetű sav használatával olyan kísérleti adathalmazt eredményezett, amely lehetővé tette egyrészt a királis Pd katalizátor alkalmazásának bővítését, másrészt olyan módszerek kidolgozását, amelyek további enantioszelektivitás növekedést eredményeztek. E módszerek közül, talán a legjelentősebb a benzilamin használatával elért optikai tisztaság emelkedés, amely bár nem bizonyult általánosnak, számos esetben eredményes volt. A katalizátor gondos megválasztása, valamint benzilamin használata 90 % feletti optikai tisztaságú terméket is eredményezett. A heterogén katalizátor rendszerek további előnye, hogy könnyen alkalmazhatók folyamatos működtetésű rendszerekben. Míg cinkona-Pt katalizátoron folyamatos rendszerben  $\alpha$ -ketoészterek hidrogénezése sikeresen kivitelezhető,<sup>101,102</sup> 2-pironnal csak kis átalakuláskor sikerült jó enantioszelektivitást elérni.<sup>103</sup> Telítetlen karbonsavak folyamatos hidrogénezésében Pd

katalizátoron CD jelenlétében az enantioselectivitások alig csökkentek a szakaszos rendszerben elértékhez képest.<sup>104</sup> Ugyanakkor BA hozzáadása az elegyhez folyamatos rendszerben is megőrizte kedvező hatását. Figyelembe véve, hogy a bemutatott eredményeket nagyrészt kereskedelmi katalizátorokon és olcsó, könnyen hozzáférhető módosítók használatával lehet elérni, valamint a reakció kivitelezésének egyszerűsége és az előállítható optikailag tiszta királis karbonsavak iránti nagy érdeklődést, valószínűnek tűnik, hogy a módszer a közeljövőben gyakorlati felhasználásra kerülhet.

### Köszönetnyilvánítás

Köszönöm az OTKA-nak (T 048764) valamint a Magyar Tudományos Akadémiának, a Bolyai János Kutatói Ösztöndíj által nyújtott anyagi támogatást.

### Hivatkozások

- Francotte, E.; Lindner, W. *Chirality in Drug Research*, Wiley-VCH: Weinheim, **2006**.
- Breuer, M.; Ditrach, K.; Habicher, T.; Hauer, B.; Keßler, M.; Stürmer, R.; Zelinski, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 788-824.
- Enders, D.; Jaeger, K.-E. *Asymmetric Synthesis with Chemical and Biological Methods*, Wiley-VCH: Weinheim, **2007**.
- Ojima, I. *Catalytic Asymmetric Synthesis*, Sec. Ed., John Wiley & Sons: New York, **2000**.
- Blaser H.-U.; Schmidt, E. *Asymmetric Catalysis on Industrial Scale. Challenges, Approaches and Solution*, Wiley-VCH: Weinheim, **2004**.
- Blaser H.-U.; Malan, C.; Pugin, B.; Spindler, F.; Steiner, H.; Studer, M. *Adv. Synth. Catal.* **2003**, *345*, 103-151.
- Knowles, W. S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1998-2007.
- Noyori, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2008-2022.
- Sharpless, K. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2024-2032.
- De Vos, D. E.; Vanketecom, I. F. J.; Jacobs, P. A. *Chiral Catalyst Immobilization and Recycling*, Wiley-VCH: Weinheim, **2000**.
- Thomas, J. M.; Raja, R.; Lewis, D. W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 6456-6482.
- Heitbaum, M.; Glorius, F.; Escher, I. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 4732-4762.
- Zsigmond, Á.; Notheisz, F. *Curr. Org. Chem.* **2006**, *10*, 1655-1680.
- Crosman, A.; Hoelderich, W. F. *Catal. Today* **2007**, *121*, 130-139.
- Studer, M.; Blaser H.-U.; Exner, C. *Adv. Synth. Catal.* **2003**, *345*, 45-65.
- Murzin, D. Y.; Mäki-Arvela, P.; Toukonniitty, E.; Salmi, T. *Catal. Rev.* **2005**, *47*, 175-256.
- Izumi, Y.; Imaida, M.; Fukawa, H.; Akabori, S. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1963**, *36*, 155-160.
- Sugimura, T.; Nakagawa, S.; Tai, A. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2002**, *75*, 355-363.
- Osawa, T.; Harada, T.; Takayasu, O. *Curr. Org. Chem.* **2006**, *10*, 1513-1531.
- Orito, Y.; Imai, S.; Niwa, S. *Nippon Kagaku Kaishi* **1979**, 1118-1120.
- Orito, Y.; Imai, S.; Niwa, S. *Nippon Kagaku Kaishi* **1980**, 670-672.
- Szöri, K.; Sutyinszki, M.; Felföldi, K.; Bartók, M. *Appl. Catal. A: Gen.* **2002**, *237*, 275-280.
- Bartók, M. *Curr. Org. Chem.* **2006**, *10*, 1533-1567.
- Blaser, H.-U.; Pugin, B.; Spindler, F. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2005**, *231*, 1-20.
- Tungler, A.; Sipos, É.; Háda, V. *ARKIVOC* **2004**, (vii) 223-242.
- Tungler, A.; Sipos, É.; Háda, V. *Curr. Org. Chem.* **2006**, *10*, 1569-1583.
- Huck, W.-R.; Mallat, T.; Baiker, A. *New J. Chem.* **2002**, *26*, 6-8.
- Szöri, K.; Szöllösi, Gy.; Felföldi, K.; Bartók, M. *React. Kinet. Catal. Lett.* **2005**, *84*, 151-156.
- Fogassy, G.; Tungler, A.; Lévai, A. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2003**, *192*, 189-194.
- Farkas, G.; Fodor, K.; Tungler, A.; Máthé, T.; Tóth, G.; Sheldon, R. A. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **1999**, *138*, 123-127.
- Tungler, A.; Máthé, T.; Petrő, J.; Tarnai, T. *J. Mol. Catal.* **1990**, *61*, 259-267.
- Mhadgut, S. C.; Török, M.; Esquibel, J.; Török, B. *J. Catal.* **2006**, *238*, 441-448.
- McIntosh, A. I.; Watson, D. J.; Burton, J. W.; Lambert, R. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 7329-7334.
- Sipos, É.; Tungler, A. *React. Kinet. Catal. Lett.* **2003**, *80*, 365-373.
- Sipos, É.; Tungler, A.; Bitter, I. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2003**, *198*, 167-173.
- Padgett Jr., R. E.; Beamer, R. L. *J. Pharm. Sci.* **1964**, *53*, 689-690.
- Blaser, H.-U. *Tetrahedron: Asymmetry* **1991**, *2*, 843-866.
- Xia, Q.-H.; Shen, S.-C.; Song, J.; Kawi, S.; Hidajat, K. *J. Catal.* **2003**, *219*, 74-84.
- Bartók, M.; Wittmann, Gy.; Bartók, G. B.; Göndös, Gy. *J. Organomet. Chem.* **1990**, *384*, 385-395.
- Perez, J. R. G.; Malthête, J.; Jacques, J. C. R. *Acad. Sci. Paris Ser. II* **1985**, *300*, 169-172.
- Nitta, Y.; Ueda, Y.; Imanaka, T. *Chem. Lett.* **1994**, 1095-1098.
- Nitta, Y.; Kobiro, K. *Chem. Lett.* **1995**, 165.
- Nitta, Y.; Kobiro, K. *Chem. Lett.* **1996**, 897-898.
- Nitta, Y.; Kobiro, K.; Okamoto, Y. *Stud. Surf. Sci. Catal.* **1997**, *108*, 191-198.
- Nitta, Y.; Shibata, A. *Chem. Lett.* **1998**, 161-162.
- Nitta, Y.; Okamoto, Y. *Chem. Lett.* **1998**, 1115-1116.
- Nitta, Y.; Kubota, T.; Okamoto, Y. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2000**, *73*, 2635-2641.
- Nitta, Y. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2001**, *74*, 1971-1972.
- Nitta, Y.; Kubota, T.; Okamoto, Y. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2001**, *74*, 2161-2165.
- Nitta, Y. *Chem. Lett.* **1999**, 635-636.
- Nitta, Y. *Topics Catal.* **2000**, *13*, 179-185.
- Tungler, A.; Nitta, Y.; Fodor, K.; Farkas, G.; Máthé, T. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **1999**, *149*, 135-140.
- Szöllösi, Gy.; Niwa, S.; Hanaoka, T.; Mizukami, F. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2005**, *230*, 91-95.
- Borszeki, K.; Mallat, T.; Baiker, A. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 4781-4789.
- Ma, H.-Z.; Wang, B.; Shi, Q.-Z. *Synth. Commun.* **2003**, *33*, 175-182.
- Sugimura, T.; Watanabe, J.; Okuyama, T.; Nitta, Y. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 1573-1575.
- Nitta, Y.; Watanabe, J.; Okuyama, T.; Sugimura, T. *J. Catal.* **2005**, *236*, 164-167.
- Sugimura, T.; Watanabe, J.; Uchida, T.; Nitta, Y.; Okuyama, T. *Catal. Lett.* **2006**, *112*, 27-30.
- Hall, T. J.; Johnston, P.; Vermeer, W. A. H.; Watson, S. R.; Wells, P. B. *Stud. Surf. Sci. Catal.* **1996**, *101*, 221-230.
- Borszeki, K.; Mallat, T.; Baiker, A. *Catal. Lett.* **1996**, *41*, 199-202.
- Borszeki, K.; Mallat, T.; Baiker, A. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 3745-3753.
- Borszeki, K.; Bürgi, T.; Zhao, Z.; Mallat, T.; Baiker, A. *J. Catal.* **1999**, *187*, 160-166.
- Borszeki, K.; Mallat, T.; Baiker, A. *Catal. Lett.* **1999**, *59*, 95-97.

64. Kun, I.; Török, B.; Felföldi, K.; Bartók, M. *Appl. Catal. A: Gen.* **2000**, *203*, 71-79.
65. Solladié-Cavallo, A.; Hoernel, F.; Schmitt, M.; Garin, F. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2003**, *195*, 181-188.
66. Bisignani, R.; Franceschini, S.; Piccolo, O.; Vaccari, A. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2005**, *232*, 161-164.
67. Casagrande, M.; Franceschini, S.; Lenarda, M.; Piccolo, O.; Vaccari, A. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2006**, *246*, 263-267.
68. Szöllösi, Gy.; Hanaoka, T.; Niwa, S.; Mizukami, F.; Bartók, M. *J. Catal.* **2005**, *231*, 480-483.
69. Ferri, D.; Bürgi, T.; Baiker, A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1999**, 1305-1311.
70. Ferri, D.; Bürgi, T.; Baiker, A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **2002**, 437-441.
71. Bürgi, T.; Baiker, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 12920-12926.
72. Ferri, D.; Bürgi, T.; Baiker, A. *J. Catal.* **2002**, *210*, 160-170.
73. Wahl, M.; von Arx, M.; Jung, T. A.; Baiker, A. *J. Phys. Chem. B* **2006**, *110*, 21777-21782.
74. Kiss, J. T.; Felföldi, K.; Hannus, I.; Pálinkó, I. *J. Mol. Struct.* **2001**, *565-566*, 463-468.
75. Gordon, M. B.; Yerger, E. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, *76*, 5211-5216.
76. Szöllösi, Gy.; Balázsik, K.; Bartók, M. *Appl. Catal. A: Gen.* **2007**, *319*, 193-201.
77. Kukula, P.; Prins, R. *Topics Catal.* **2003**, *25*, 29-42.
78. Glorius, F. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 4171-4175.
79. Maris, M.; Huck, W.-R.; Mallat, T.; Baiker, A. *J. Catal.* **2003**, *219*, 52-58.
80. Maris, M.; Bürgi, T.; Mallat, T.; Baiker, A. *J. Catal.* **2004**, *226*, 393-400.
81. Maris, M.; Mallat, T.; Orglmeister, E.; Baiker, A. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2004**, *219*, 371-376.
82. Szöllösi, Gy.; Forgó, P.; Bartók, M. *Chirality* **2003**, *15*, S82-S89.
83. Szöllösi, Gy.; Chatterjee, A.; Forgó, P.; Bartók, M.; Mizukami, F. *J. Phys. Chem. A* **2005**, *109*, 860-868.
84. Blaser, H.-U.; Hönig, H.; Studer, M.; Wedemeyer-Exl, C. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **1999**, *139*, 253-257.
85. Colston, N. J.; Wells, R. P. K.; Wells, P. B.; Hutchings, G. J. *Catal. Lett.* **2005**, *103*, 117-120.
86. Coulston, N. J.; Jeffery, E. L.; Wells, R. P. K.; McMorn, P.; Wells, P. B.; Willock, D. J.; Hutchings, G. J. *J. Catal.* **2006**, *243*, 360-367.
87. Hernández Valdés, R.; Puzer, L.; Gomes Jr., M.; Marques, C. E. S. J.; Aranda, D. A. G.; Bastos, M. L.; Gemal, A. L.; Antunes, O. A. C. *Catal. Commun.* **2004**, *5*, 631-634.
88. Gomes Jr., M.; Hernández-Valdés, R.; Marques, C. E. S. J.; Bastos, M. L.; Aranda, D. A. G.; Antunes, O. A. C. *React. Kinet. Catal. Lett.* **2006**, *87*, 19-24.
89. Szöllösi, Gy.; Szabó, E.; Bartók, M. *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 405-410.
90. Bartók, M.; Sutyinszki, M.; Felföldi, K.; Szöllösi, Gy. *Chem. Commun.* **2002**, 1130-1131.
91. Bartók, M.; Balázsik, K.; Bucsi, I.; Szöllösi, Gy. *J. Catal.* **2006**, *239*, 74-82.
92. Borszeky, K.; Mallat, T.; Aeschiman, R.; Schweizer, W. B.; Baiker, A. *J. Catal.* **1996**, *161*, 451-458.
93. Szöllösi, Gy.; Kun, I.; Bartók, M. *Chirality* **2001**, *13*, 619-624.
94. Kirsch, P. *Modern Fluoroorganic Chemistry: Synthesis, Reactivity and Applications*, Wiley-VCH: New York, **2004**.
95. London, G.; Szöllösi, Gy.; Bartók, M. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2007**, *267*, 81-101.
96. Abe, H.; Amii, K.; Uneyama, K. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 313-315.
97. von Arx, M.; Mallat, T.; Baiker, A. *J. Catal.* **2000**, *193*, 161-164.
98. Szőri, K.; Szöllösi, Gy.; Bartók, M. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 515-522.
99. Szőri, K.; Szöllösi, Gy.; Bartók, M. *J. Catal.* **2006**, *244*, 255-259.
100. Szöllösi, Gy.; Varga, T.; Felföldi, K.; Cserényi, Sz.; Bartók, M. *Catal. Commun.* **2008**, *9*, 421-424.
101. Künzle, N.; Hess, R.; Mallat, T.; Baiker, A. *J. Catal.* **1999**, *186*, 239-241.
102. Szöllösi, Gy.; Hermán, B.; Fülöp, F.; Bartók, M. *React. Kinet. Catal. Lett.* **2006**, *88*, 391-398.
103. Künzle, N.; Soler, J.-W.; Mallat, T.; Baiker, A. *J. Catal.* **2002**, *210*, 466-470.
104. Hermán, B.; Szöllösi, Gy.; Fülöp, F.; Bartók, M. *Appl. Catal. A: Gen.* **2007**, *331*, 39-43.

#### Enantioselective hydrogenation of prochiral unsaturated carboxylic acids over modified heterogeneous catalysts

Optically pure carboxylic acids are often used chiral building blocks in the preparation of pharmaceuticals, flavors, fragrances and agrochemicals. Among the most convenient methods for their preparation are the enantioselective hydrogenations of unsaturated carboxylic acids. Extensive efforts have been devoted to develop efficient catalytic systems for these purposes. The few efficient chiral modified heterogeneous catalysts and their scope has been briefly presented and the state of the art in the enantioselective hydrogenation of prochiral unsaturated carboxylic acids over chiral modified heterogeneous catalyst has been reviewed. Palladium catalysts modified by cinchona alkaloids were found to be the most effective in the enantioselective hydrogenation of a variety of prochiral  $\alpha,\beta$ -unsaturated carboxylic acids. This review

summarized the results obtained in these reactions according to the substrate structure. Results of studies on crucial reaction parameters were presented. A clear difference in the behavior of acids bearing aromatic or aliphatic groups was obtained indicating that, the mechanisms of these reactions are different. The proposals on the structure of the surface intermediate complexes responsible for enantioselection for different types of substrates were presented. Methods applied for improving the enantioselectivities such as different pretreatment methods of the catalyst or the use of achiral base additives were also summarized. According to the results obtained in the last decade this method became an attractive alternative for the laboratory or even larger scale preparation of optically pure carboxylic acids.